Effect of citicoline on spatial memory and hippocampal neuronal destruction in chronic cerebral hypoperfusion rat model

Fatemeh Khojasteh[1*], Gharibreza Nazerirad[2]

1. Department of Physiology, School of Medicine, Zabol University of Medical Sciences, Zabol, Iran
2. Mapna Group, Nasbniro Company, Tehran, Iran

*** Corresponding author e-mail: fakhojasteh60@gmail.com**

Abstract

Background and Objective: Stroke and chronic cerebral hypoperfiusion (CCH) is one of the most common problems following ageing. Using the suitable treatment has been one of the issues in treating these complications. Therefore, in this study, we investigated the effects of citicoline on memory and neuronal survival in CCH rats.

Materials and Methods: 40 rats were divided into four groups (n=10) including: 1) Control, Rats that received vehicle after sham surgery 2) Citicoline: Rats that received citicoline after sham surgery 3) Hypoperfusion: which underwent CCH surgery and received vehicle and 4) Hypoperfusion+Citicoline group, which underwent CCH surgery and then received citicoline.for 10 days (100 mg/kg). Morris water maze (MWM) and Nissl staining were used to evaluate spatial memory and hippocampal neuronal density in rats, respectively. For data analyzing, two-way ANOVA (for trial test of MWM) and one-way ANOVA (for the other data) were used.

Results: The results of the Morris water maze test showed that citicoline treatment increases the time spent in the target zone in hypoperfused rats ($P<0.05$). Histological studies (Nissl staining) showed that treatment with citicoline increases the number of hippocampal neurons in the CA1 region in CCH rats ($P<0.05$).

Conclusion: Citicoline treatment improves spatial memory and hippocampal neurodegeneration in CCH rats.

Keywords: Hypoperfiusion, Citicoline, Hippocampus, Memory

Received: Jan 15, 2024 **Revised:** 14 Mar 2024 **Accepted:** Apr 20, 2024

How to cite this article: Khojasteh F, Nazerirad Gh. Effect of citicoline on spatial memory and hippocampal neuronal destruction in chronic cerebral hypoperfusion rat model. Daneshvar Medicine 2024; 32(1):59-69. doi: 10.22070/DANESHMED.2024.18706.1446

This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-Non Commercial License 4.0 (CCBYNC), where it is permissible to download, share, remix, transform, and buildup the work provided it is properly cited. The work cannot be used commercially without permission from the journal.

اثر سیتیکولین بر حافظه فضایی و تخریب نورونی هیپوکمپ در موش های صحرایی دچار هیپوپرفیوژن مزمن مغزی

فاطمه خجسته [۱*]، غریب رضا ناظری راد [۲]

۱. گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی زابل، زابل، ایران
۲. گروه مپنا، شرکت نصب نیرو، تهران، ایران

*نویسنده مسئول: فاطمه خجسته **Email:** fakhojasteh60@gmail.com

چکیده

مقدمه و هدف: سکته های مغزی و کاهش خونرسانی (هیپوپرفیوژن) مزمن مغزی یکی از مشکلات شایع پس از کهولت سن می باشد. استفاده از روش درمانی مناسب همواره یکی از مسائل در درمان این مشکلات بوده است. در این مطالعه اثرات سیتیکولین را بر حافظه و تخریب نورونی روی موش های صحرایی دچار هیپوپرفیوژن مزمن مغزی بررسی نمودیم.

مواد و روش ها: ۴۰ سر موش های صحرایی ابتدا به دو گروه شم و جراحی هیپوپرفیوژن تقسیم شدند سپس هر یک از این گروهها به دو گروه حلال و سیتیکولین تقسیم شدند. هر گروه حاوی ۱۰ سر موش صحرایی بود. درمان با سیتیکولین به مدت ۱۰ روز با دوز (100 mg/kg) انجام شد. برای ارزیابی حافظه فضایی و میزان تخریب نورونی هیپوکمپ به ترتیب از ماز آبی موریس (MWM) و رنگ امیزی نیسل استفاده شد. تحلیل داده ها به استثنای داده های ترایال تست در MWM که با انالیز واریانس دو طرفه انجام شد، بقیه دادها با ANOVA یک طرفه صورت گرفت.

نتایج: نتایج آزمون ماز آبی موریس نشان داد درمان با سیتیکولین زمان سپری شده در ربع هدف را موش‌های دچار هیپوپرفیوژن مزمن مغزی افزایش می دهد ($P<0.05$). نتایج حاصل از بررسیهای بافتی (رنگ امیزی نیسل) نشان داد درمان با سیتیکولین تعداد نورونهای هیپوکمپ را در ناحیه CA1 در موش های دچار هیپوپرفیوژن مغزی افزایش می‌دهد ($P<0.05$).

نتیجه‌گیری: درمان با سیتیکولین باعث بهبود حافظه فضایی و کاهش تخریب نورونهای هیپوکمپ در موش‌هایی که دچار هیپوپرفیوژن (CCH) شده اند، می‌گردد.

واژه های کلیدی: هیپوپرفیوژن، سیتیکولین، هیپوکمپ، حافظه

وصول مقاله: ۱۴۰۲/۱۰/۲۵
اصلاحیه نهایی: ۱۴۰۲/۱۱/۲۴
پذیرش: ۱۴۰۳/۰۲/۰۱

مقدمه

با افزایش امید به زندگی و طول عمر با پدیده پیر شدن (aging) روبرو هستیم. فرایندی که طی آن عملکردهای ارگانها رو به کاهش می‌گذارد. تصلب شرایین، مشکلات قلبی عروقی، الزایمر، بروز سکته های قلبی و مغزی همه از پیامدهای اجتناب ناپذیر افزایش سن هستند که می توانند بطور اولیه یا ثانویه اثرات مخرب روی ساختارهای مغزی بویژه آنهایی که در عملکردهای شناختی نقش دارند داشته باشد (۱) . در بهترین حالت ممکن و عدم بروز بیماریهای فوق، کاهش تدریجی خونرسانی به بافتها (hypoperfiusion) یک عارضه مسلم و قطعی طی فرایند پیرشدن است که می تواند نورودژنراسیون بافتهای مغز از جمله هیپوکمپ–ساختاری که در بسیاری از فرایندهای شناختی نقش دارد–را به دنبال داشته باشد (۲). انسداد دو طرفه شرایین کاروتید (۲Vessel Occlusion (2VO)) در موش صحرایی یکی از مدلهای مورد قبول و مناسب برای مطالعه اثرات هیپویرفیوژن مزمن مغزی بر اختلالات شناختی و فرایندهای نورودژراتیو مغزی در جوندگان به شمار می رود تعداد زیادی از بیماری های عصبی و روانی، از جمله اختلال افسردگی اساسی، زوال عقل و آلزایمر، مشخص شده است که در نتیجه اختلال در گردش خون مغزی، یک پدیده گسترده شناخته شده به عنوان هیپوپرفوزیون مغزی مزمن ایجاد می شود. مدل 2VO با توجه به مدت زمان آن و سن حیوانی که در معرض 2VO قرار می گیرد، طیفی از اختلالات شناختی گسترده را، از اختلال خفیف شناختی تا بروز الزایمر و فراموشی ایجاد کند هیپوپرفیوزن مغزی مزمن (CCH) نیز مرتبط با بسیاری از مشکلات عروقی مغز، از جمله ناهنجاری‌های شریانی مغز، فیستول شریانی دورا، اتروسکلروزیس، تنگی کاروتید و بیماری انسداد عروق کوچک مغزی می‌باشد (۳). یافتن یک روش درمانی مناسب برای افرادی که در کهن سالی دچار هیپوپرفیوژن مزمن مغزی می‌گردند یکی از دغدغه های بهداشتی در دنیا می‌باشد بدبن جهت در این تحقیق بر ان شدیم تا اثر سیتیکولین را بر حافظه و بهبود نورونهای هیپوکمپ در موش های مدل هیپوپرفیوژن مزمن مغزی بررسی کنیم. سیتیکولین یک ترکیب شیمیایی درون‌زا است. سیتیکولین در سراسر جهان به عنوان یک مکمل غذایی و در بسیاری از کشورها به عنوان دارو در دسترس است. در بدن انسان، سیتیکولین در طی هیدرولیز و دفسفوریلاسیون به سیتیدین و کولین تجزیه می شود. پس از آن، سیتیدین و کولین سوبستراهایی برای سنتز فسفاتیدیل کولین و CDP–کولین در نورون ها هستند (۳). با این حال، مکانیسم دقیق عملکرد سیتیکولین به خوبی درک نشده است. سیتیکولین حداقل سمیت را دارد و به سرعت متابولیزه می شود. مواد حاصل از متابولیسم آن به صورت دی اکسید کربن حذف می شوند. ایمنی سیتیکولین بارها در تحقیقات بر روی حیوانات ثابت شده است (٤).

سیتیکولین دارای خواص محافظت کننده عصبی است. یکی از این مکانیسم ها افزایش سطح sirtuin-1 (تنظیم کننده اطلاعات خاموش ۱، SIRT1) است. SIRT1 متعلق به خانواده هیستون داستیلاز است. SIRT1 هموستاز متابولیک و پیری عصبی را تنظیم می کند (٤). همچنین تأثیر مفیدی بر بیماری های تخریب کننده عصبی مانند بیماری های پارکینسون و آلزایمر دارد (۵) سیتیکولین سطح و فعالیت SIRT1 را در مغز موش، نورون های کشت داده شده و سلول های تک هسته ای خون محیطی افزایش می دهد (٤).

مکانیسم دیگر مربوط به تأثیر بر سطوح انتقال دهنده های عصبی در سیناپس ها است. سیتیکولین سطح دوپامین و نوراپی نفرین را در سیستم عصبی مرکزی افزایش می دهد که باعث حفاظت از نورونها در زمان هیپوکسی می شود (٦). کولین، یکی از محصولات تجزیه سیتیکولین، به عنوان بستری برای سنتز استیل کولین عمل می کند و سطح استیل کولین افزایش می یابد. میزان سروتونین نیز با کمک

سیتیکولین افزایش می یابد، با ازدیاد میزان این دو میانجی عصبی اثرات محافظت کننده عصبی نیز افزایش می یابد (۸،۷). سیتیکولین سطح گلوتامات را کاهش می دهد (۸). این ناقل عصبی، عمدتاً از طریق عملکرد گیرنده N-methyl-d-aspartate (NMDA)، باعث آسیب به مغز در طول ایسکمی می شود. سیتیکولین یک واسطه برای سنتز فسفاتیدیل کولین است که در ساختار غشای سلول های عصبی شرکت می کند. بنابراین، از طریق افزایش فسفاتیدیل کولین ممکن است ترمیم و بازسازی غشای سلولی آسیب دیده نورون ها را تحریک کند. علاوه بر این، هنگامی که کولین کاهش می یابد، فسفولیپیدها هیدرولیز می شوند تا سطح کولین افزایش یابد. بنابراین، سیتیکولین منبع کولین است و از هیدرولیز فسفاتیدیل کولین جلوگیری می کند.

مکانیسم احتمالی دیگر مهار التهاب از طریق مهار فسفولیپاز A2 است. این آنزیم در تجزیه فسفولیپیدهای غشایی به اسید آراشیدونیک نقش دارد. متابولیسم اکسیداتیو اسید آراشیدونیک به ایجاد التهاب عصبی و گونه های اکسیژن فعال (ROS) کمک می کند. سیتیکولین با مسدود کردن فسفولیپاز A2 ممکن است به کاهش التهاب، تشکیل ROS و آسیب عصبی کمک کند. سیتیکولین همچنین ممکن است اثرات ضد آپوپتوز (مرگ برنامه ریزی شده سلول) نشان دهد. سیتیکولین همچنین در درمان گلوکوم نیزمفید است. تحقیقات روی حیوانات و انسان‌ها نشان داد که سیتیکولین عملکردهای مغز را بهبود می‌بخشد و نقص‌های شناختی را کاهش می‌دهد (۹, ۱۰).

جذب سیتیکولین از راه خوراکی تقریباً کامل است و فراهمی زیستی از راه خوراکی تقریباً مشابه راه داخل وریدی است. سیتیکولین به طور گسترده در سراسر بدن توزیع می شود، از سد خونی مغزی عبور می کند و به سیستم عصبی مرکزی می رسد. متابولیسم انرژی مغز را بهبود می بخشد و می تواند سطوح انتقال دهنده های عصبی مختلف مانند استیل کولین، دوپامین و نوراپی نفرین را تعدیل کند (۱۱،۱۰). سیتیکولین می تواند فعالیت ATPase میتوکندری و Na+/K+-ATPase غشایی را بازیابی کند و این اقدامات منجر به تسریع در جذب مجدد ادم مغزی در آزمایشات مختلف می شود (۱۲).

یافتن یک روش درمانی مناسب جهت بهبود علایم شناختی برای افرادی که به هر دلیلی از جمله تصلب شرایین، کهولت سن و یا سایر بیماریها دچار هیپوپرفیوژن مزمن مغزی می گردند، یکی از دغدغه های بهداشتی در سراسر دنیا می باشد بنابراین در این مطالعه اثر سیتیکولین بر بهبود حافظه فضایی در موش های صحرایی دچار هیپوپرفیوژن مزمن مغزی القا شده با انسداد دو طرفه شرایین کاروتید مورد بررسی قرار گرفته است. همچنین اثر سیتیکولین بر بهبود تخریب نورونی ایجاد شده پس از هیپوپوفیوژن مغزی در ناحیه هیپوکمپ بررسی شده است.

مواد و روش‌ها

در مطالعه حاضر از ٤٠ سر موشهای صحرایی نر نژاد Sprague dawly در محدوده وزنی ۳۰۰-۲۵۰ گرم استفاده شد. قبل از شروع تحقیق، جهت سازش با شرایط محیط به مدت دو هفته در آزمایشگاه، با شرایط ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی و درجه حرارت ۲±۲۳ درجه سانتی گراد، با دسترسی کافی به آب و غذا (پلت استاندارد) نگهداری شدند. مسائل اخلاقی در مورد کار با حیوانات رعایت شد، تلاش گردید تا شرایط نگهداری شده و نیز کار با حیوانات بر اساس توصیه های قوانین حمایت از حیوانات آزمایشگاهی انجام گیرد و همچنین تعداد حیوانات متناسب جهت جمع آوری اطلاعات باشد.

موش های صحرایی به طور تصادفی به ٤ گروه ده سری تقسیم شدند: ۱)گروه کنترل: موش هایی که بعد از جراحی شم (sham) حلال سیتیکولین دریافت نموده بودند ۲)سیتیکولین: موش هایی که تحت جراحی شم قرار گرفته و سیتیکولین دریافت کرده بودند و ۳)گروه هیپوپرفیوژن: که و تحت هیپوپرفیوژن (CCH) قرار گرفته و حلال سیتیکولین دریافت کرده بودند ٤)گروه

هیپوپرفیوژن +سیتیکولین که تحت هیپوپرفیوژن قرار گرفته و سیتیکولین دریافت کرده بودند.

روش جراحی ایجاد هیپوپرفیوپژن مزمن مغزی (CCH)

ابتدا حیوان را با تزریق کلرال هیدرات (٤٠٠ mg/kg) به صورت داخل صفاقی بیهوش نمودیم. پس از ثابت نمودن حیوان روی تخت جراحی، برشی در خط میانی جلوی گردن ایجاد شد. پس از کنار زدن پوست و ماهیچه های آن ناحیه، شریان کاروتید مشترک همراه با عصب واگ در یک غلاف مشاهده می شود، به همین دلیل به دقت شریان کاروتید را از عصب واگ جدا کرده و شریان های کاروتید مشترک را بصورت دوطرفه را در محل قبل از دوشاخه شدن آن، با نخ بخیه بصورت دائم دو بار گره می زنیم. لازم به ذکر است در حین جراحی دمای بدن موش از طریق مقعد کنترل می شود. در مورد موش های گروه شم (sham) همین روش جراحی ذکر شده انجام می شود و فقط بستن شریان ها صورت نمی گیرد. پس از پایان جراحی حیوانات را تا هنگام بهوش آمدن در قفس جداگانه ای به همراه آب و غذای کافی قرار دادیم.

تزریق سیتیکولین

٢٤ ساعت بعد از جراحی سیتیکولین یا حلال آن به میزان ١٠٠ mg/kg بصورت روزانه به مدت ١٠ روز بصورت داخل صفاقی تزریق می شد.

ماز آبی موریس

٢٤ ساعت پس از دریافت اخرین دوز سیتیکولین یا حلال آن موش های صحرایی برای انجام آزمون ماز ابی موریس (Morris water maze) اماده شدند. این ماز شامل یک حوض بزرگ مدور به قطر ١/٥ متر است که حاوی آب با دمای حدود ٢٥ درجه سانتیگراد است. یک سکوی مدور از جنس شیشه (قطر ١١ سانتی متر) در مرکز ربع شمال-شرق ماز و در ٣ سانتی متر زیر سطح آب قرار می گرفت. این حوض روزانه از طریق یک سیستم پر کردن و تخلیه خودکار پر و تخلیه می شد. یک دوربین فیلمبرداری در بالای مرکز حوض برای ثبت تصاویر حیوان شناگر قرار داده شده بود که به یک ضبط کننده ویدئویی و یک سیستم کامپیوتری آنلاین متصل بود. برای شناسایی جهت‌ها و یادگیری فضایی، علائمی در چهار طرف ماز، بر روی دیوارهای اتاق نصب گردید. هر حیوان از کنار دیواره ماز و به صورت تصادفی از یکی از جهت های شمال، جنوب، شرق یا غرب به داخل آب رها می شد تا سکوی پنهان در زیر آب را بیابد. اگر حیوان در عرض ٩٠ ثانیه موفق به یافتن سکو نمی شد، ر اهنمایی با دست صورت می گرفت تا سکو را پیدا نموده و پس از استقرار بر سکو، برای ٤٥ ثانیه اجازه داده می شد بر روی آن توقف کند. به منظور یادگیری فضایی، آموزش حیوانات در ماز آبی طی چهار روز انجام گرفت. نحوه عملکرد حافظه، ٢٤ ساعت پس از اجرای مراحل آموزشی، با اجرای آزمون پروب (Probe) به مدت ٦٠ ثانیه ارزیابی شد که در آن پس از برداشتن سکو، حیوان از ناحیه مخالف سکو، در آب رها گردید تا محل سکو را پیدا کند. شاخص های ارزیابی در روزهای یادگیری (ترایال تست) شامل مسافت طی شده، سرعت شنا و زمان نهفته تا یافتن سکو بود. در تست پروب، مدت زمان سپری شده توسط حیوان در ناحیه هدف (ربع شمال شرق که قبلاً سکو در آن قرار داشت) مورد ارزیابی قرار گرفت.

رنگ آمیزی نیسل

موش های صحرایی با اتیل اتر بیهوش شده و ابتدا با نرمال سالین و سپس توسط بافر فسفات Phosphate Buffered Saline (PBS) و سپس پارافورمالدئید ٤ درصد به صورت داخل قلبی پرفیوژن شدند. سپس سر حیوان جدا شده و بافت مغز برای برش گیری اماده شد. برش های پارافینی تاجی (کرونال) با ضخامت ٧ میکرومتر در سطح برگما ٣/٨٠- گرفته شده و به روش نیسل Nissl رنگ‌آمیزی شدند. سه برش پیوسته حاوی بافت هیپوکمپ برای شمارش سلول‌های این ناحیه انتخاب شد. سلول ها با استفاده از تصویر گرفته شده توسط میکروسکوپ نوری با بزرگنمایی نهایی ٤٠٠× با استفاده از یک نرم افزار OLYSIA Bioreport

شمارش شدند. این تحقیق منتج از طرح پژوهشی با کد اخلاق IR.IUMS.REC. 1397.330 می باشد.

تجزیه و تحلیل آماری

تجزیه و تحلیل داده های با استفاده از نرم افزار آماری SPSS ویرایش ۱۶ و روش آماری انالیز واریانس دو طرفه برای تحلیل نتایج مربوط به روزهای یادگیری درماز آبی موریس (Morris water Maze) و روش انالیز واریانس یک طرفه (One-way ANOVA) برای تحلیل سایر نتایج انجام شد.

نتایج

نتایج ماز آبی موریس

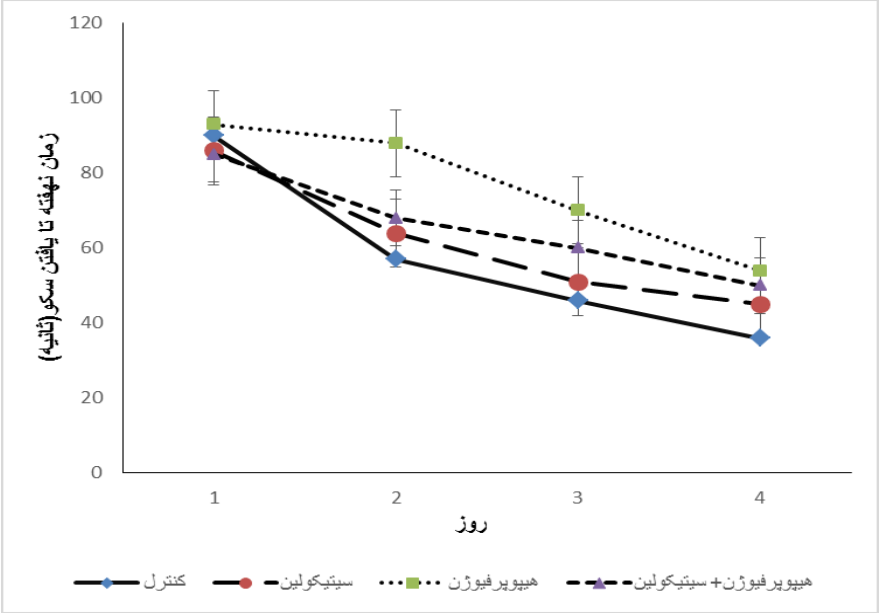
تحلیل نتایج ماز آبی موریس با استفاده از اندازه گیری مکرر انالیز واریانس دوطرفه نشان داد که در همه گروه‌ها تفاوت معنی داری در زمان نهفته تا یافتن سکو **(df1,3 F=10.44, P<0.001)** (شکل ۱)، .و مسافت طی شده **(df1,3 F=8.51, P<0.001)** در طی چهار روز ترایال تست وجود داشت که به معنی یادگیری آزمون توسط حیوانات می باشد (جدول ۱).

تحلیل نتایج بین گروهی با آنالیز واریانس دو طرفه نشان داد که سیتیکولین و هیپوپرفیوژن اثر معنی داری در زمان نهفته تا رسیدن به سکو در ورزهای ترایال تست نداشتند. در ازمون پروب درصد زمان سپری شده در ربع هدف در موش های صحرایی تحت هیپوپرفیوژن مزمن مغزی نسبت به گروه کنترل کاهش معنی داری داشت (**P<0.01**) (شکل ۲). درمان با سیتیکولین باعث افزایش معنی داری در زمان سپری شده در ربع هدف در موشهای دچار هیپوپرفیوژن شده بود (**P<0.05**) (شکل ۲).

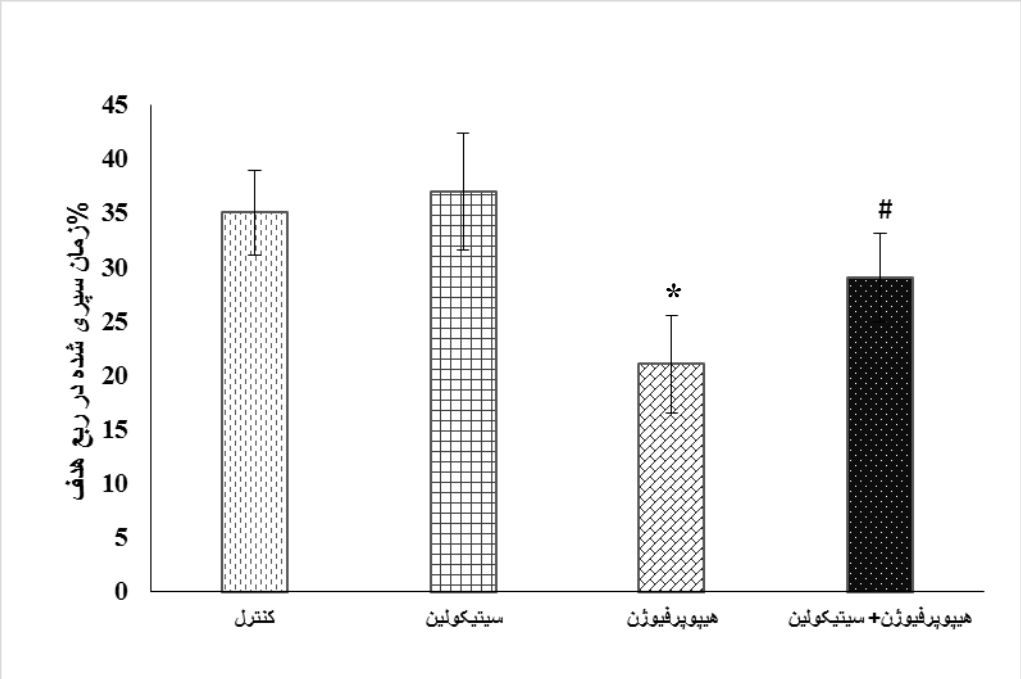
جدول ۱. سرعت شنا و مسافت طی شده تا زمان بافتن سکو در گروههای آزمایشی طی روزهای اول تا چهارم در ماز ابی موریس

گروه های آزمایشی	روز ۱		روز۲		روز۳		روز٤	
	مسافت (سانتیمتر)	سرعت شنا (سانتیمتر بر ثانیه)	مسافت (سانتیمتر)	سرعت شنا (سانتیمتر بر ثانیه)	مسافت (سانتیمتر)	سرعت شنا (سانتیمتر بر ثانیه)	مسافت (سانتیمتر)	سرعت شنا (سانتیمتر بر ثانیه)
کنترل	۱۱۰٦/۸±۵۱	۲۱/۱±٤/۱	۱۰۰٤±۲۷	۲۲/۷±۳/۱	۹۵۵±۲٦	۲۳/۸±۱/۲	٦٤۱±۲۱	۲٤/۱±۱/۱
سیتیکولین	۱۱۰٦/۸±٤۲	۲۰/۹±۲/۲	۹۵۷±۳٤	۲۱/۱±۳/۳	۷۹۷±٤۲	۲۲/۳±۱/۵	۷۲۸±۲٤	۲۳/۲±۲/۳
هیپوپرفیوژن	۱٤۸٦/۳±٦۱	۲۰/۱±۳/۱	۱۲۲۵±۳٦	۲۱/۸±۲/۷	۱۰۱۱±۲۳	۲۲/۸±۲/۱	۸۵۱±۱۷	۲۲/۱٤±۲/۵
هیپوپرفیوژن+ سیتیکولین	۱۱۹٤/۸±۳۸	۲۰/۱±۲/۵	۱۰۷٤±۵٤	۲۲/٤±۱/۷	۹۹۰±۳۱	۲۲/۸±۱/٦	۷٦۰±۲۷	۲۲/۵±۲/٦

دادها نمایانگر(انحراف معیار±میانگین) می باشد



شکل ۱. زمان سپری شده تا یافتن سکو در روزهای اول تا چهارم در ماز آبی موریس (Morris Water Maze) در موش های گروه کنترل، سیتیکولین، هیپوپرفیوژن و هیپوپرفیوژن+ سیتیکولین

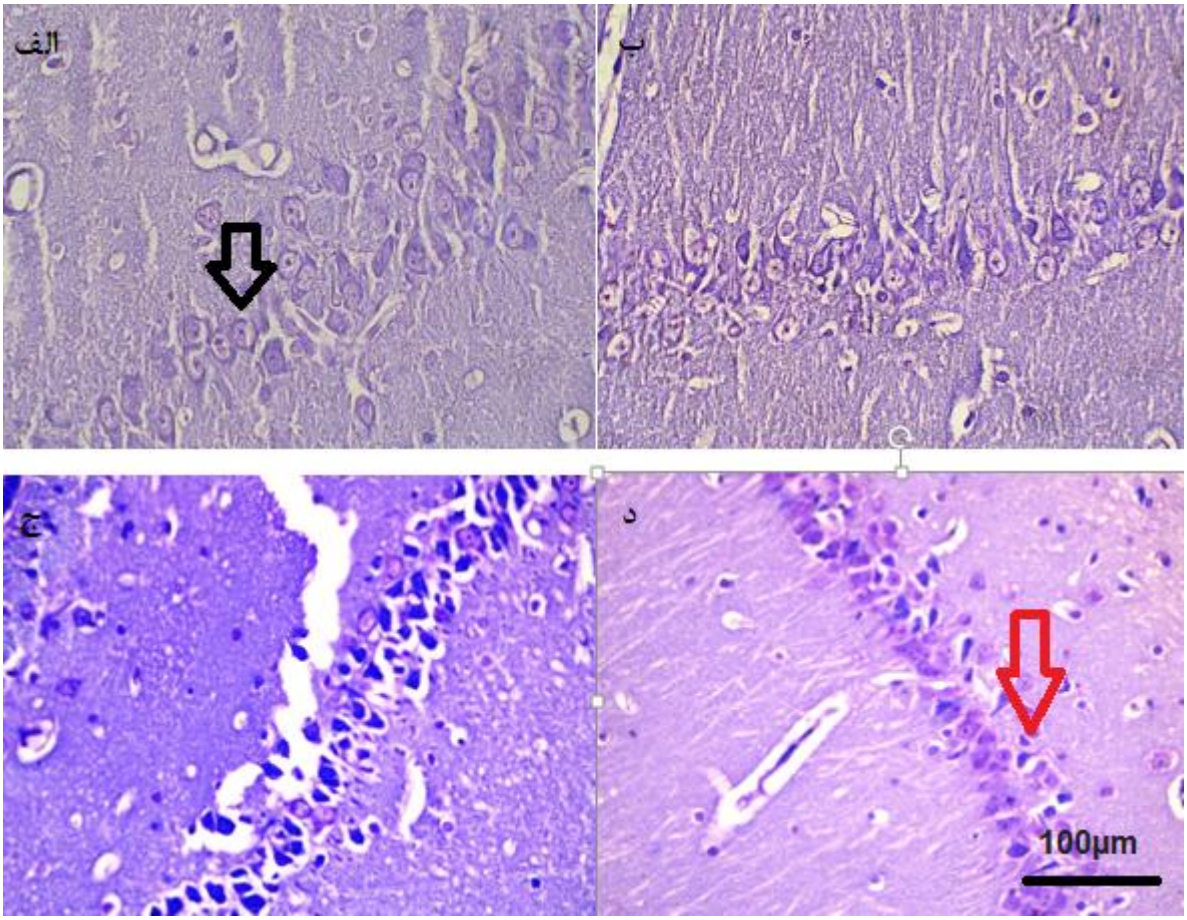


شکل ۲. درصد زمان سپری شده در ربع هدف در موش های صحرایی در آزمون پروب در ماز آبی موریس گروه های آزمایشی. * $P<0.01$ نسبت به گروه کنترل، # $P<0.05$ نسبت به گروه هیپوپرفیوژن

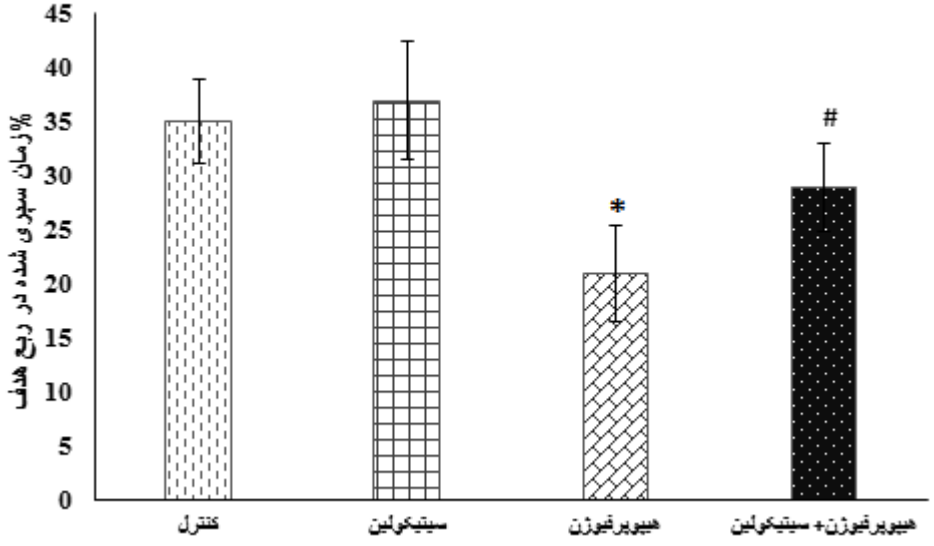
نتایج شمارش سلولهای ناحیه CA1 هیپوکمپ

شمارش سلولهای هیپوکمپ درلام های رنگ امیزی شده با روش نیسل نشان داد که تعداد سلول های* هیپوکمپ در گروه هیپوپرفیوژن به طور معنی داری نسبت به گروه کنترل کاهش یافته بود ($P<0.01$). (شکل ۳ ب و شکل ٤). در گروه هیپوپرفیوژن+ سیتیکولین تعداد سلول های هیپوکمپ

به طور معنی داری نسبت به گروه هیپوپرفیوژن افرایش یافته بود ($P<0.05$) (شکل ۳ د و شکل ٤).



شکل ۳. رنگ امیزی نیسل (Nissl) ناحیه CA1 هیپوکمپ در موش های گروه کنترل (الف)، سیتیکولین (ب)، هیپوپرفیوژن (ج) و هیپوپرفیوژن + سیتیکولین (د) پیکان سیاه نمایانگرسلول های زنده و پیکان قرمز نمایانگر سلولهای تخریب شده می باشد.



شکل ٤. تعداد سلول های ناحیه CA1 هیپوکمپ در موش های صحرایی در گروه های آزمایشی. * P<0.01 نسبت به گروه کنترل، # P<0.05 نسبت به گروه هیپوپرفیوژن

بحث

گرچه اکثر بیماران مبتلا به سکته های مغزی درجاتی از بهبود را بطور خود به خود و به مرور زمان نشان می دهند، اما تا بهبودی کامل اغلب زمان زیادی سپری می شود. بنابراین، شناسایی استراتژی‌های درمانی برای تقویت مکانیسم‌های ترمیمی و بهبودی پس از سکته اهمیت بسیاری دارد. یک داروی کاندید برای سکته های مغزی و ایسکمی با یک پنجره درمانی طولانی مدت استفاده از سیتیکولین است (۱۳). اگرچه به نظر می رسد سیتیکولین اثرات مفید بسیاری را نشان می دهد، مکانیسم های دقیق عملکرد آن هنوز ابهامات زیادی دارد. نتایج مطالعه ما نشان داد که استفاده از سیتیکولین به بهبود حافظه فضایی کمک می کند. همانطور که نتایج ماز ابی موریس نشان داده است اگر پس از هیپوپرفیوژن مزمن مغزی داروی س
استفاده شود بهبودی قابل ملاحظه ای در حافظه فضایی نسبت به موش هایی که پس از هیپوپرفیوژن حلال آن رادریافت کرده اند می گردد. مطالعات گذشته نشان داده اند که سیتیکولین در بیماران مبتلا به اختلالات شناخ
منشا عروقی عملکرد شناختی را بهبود می بخشد (۱۵،۱٤). سیتیکولین متابولیسم سلولی را در نرونها بهبود بخشیده و نقش موثری در بازسازی ساختار غشا نرونها دارد. همچنین این دارو با ایجاد تعادل در سطح میانجی های عصبی به بهبود حافظه کمک موثری می کند (١٦).

در این مطالعه سیتیکولین باعث کاهش میزان تخریب نورنی در ناحیه هیپوکمپ موش هاس صحرایی دچار هیپوپرفیوژن مزمن مغزی شده است. مطالعات نشان داده است که این دارو در بیماران مبتلا به زوال عقل دژنراتیو، می تواند از پیشرفت تخریب نورونی جلوگیری کند (۱۷). علاوه بر اثرات محافظت کننده عصبی، سیتیکولین قابلیت بازسازی و ترمیم کنندگی نورونها را نیز دارد. سیتیکولین در انواع مدل های آسیب سیستم عصبی مرکزی، از جمله ایسکمی مغزی، تخریب نورنی را کاهش داده است. به نظر میرسد این اثرات سیتیکولین به دلیل جلوگیری از آزادسازی اسیدهای چرب، تحریک سنتز فسفاتیدیل کولین، حفظ سطوح کاردیولیپین و اسفنگومیلین، افزایش سنتز گلوتاتیون و فعالیت گلوتاتیون ردوکتاز و بازیابی فعالیت آنتی گلوتاماتی پمپ Na+/K+-ATPase (۱۸) باشد. مکانیسم احتمالی دیگر برای توجیه اثر محافظت کنندگی عصبی و کاهش میزان تخریب سلول های هیپوکمپ پس از درمان با سیتیکولین، کاهش سطح گلوتامات می باشد (۱۹) زیرا مطالعه قبلی نشان داده است که هیپوپرفیوژن باعث افزایش میزان پلاسمایی اسید امینه گلوتامات (۲۰) می شود. علاوه بر این پیش درمانی با سیتیکولین قبل از مواجه با الودگی هوا (الودگی سرب) به طور قابل توجهی بیان Bax را کاهش و سطح بیان Bcl-2 را افزایش می دهد. سیتیکولین همچنین باعث کاهش فعالیت کاسپاز-۳ در این گروه از حیوانات می گردد و بدین ترتیب از مرگ برنامه ریزی شده سلولی جلوگیری می کند (۲۱).

تیکولین با قابلیت هایی که در تعدیل میانجی
کاهش تخریب غشا سلولی و جلوگیری از واکنش های اکسیداتیو دارد، می تواند نقش مهمی در ترمیم سلولهای عصبی داشته باشد.همچنین مشخص شده است که سیتیکولین بدون ایجاد اثرات کولینرژیکی مستقیم بر مرتاسر بدن اثر خود را اعمال نموده و به همین دلیل به خوبی توسط بیماران تحمل می شود (١٦).

نتیجه‌گیری

تحقیق انجام شده نشان داد درمان با سیتیکولین می تواند حافظه فضایی را در موش های دچار هیپوپرفیوزن مزمن مغزی به طور موثری بهبود دهد و باعث کاهش تخریب سلول های عصبی در ناحیه هیپوکمپ شود و بنابراین با توجه به اینکه هیچ عارضه جدی مرتبط با سیتیکولین گزارش نشده است این دارو می تواند یک روش درمانی مناسب در درمان اختلالات شناختی پس از بروز سکته های مغزی یا زوال عقلی در سنین بالا باشد.

ملاحظات اخلاقی

این تحقیق منتج از طرح پژوهشی با کد اخلاق IR.IUMS.REC. 1397.330 می باشد.

تعارض و منافع

نویسندگان مقاله اعلام می دارند که هیچ گونه تضادی در منافع وجود ندارد.

منابع

1. Fang Y, Wang X, Yang D, Lu Y, Wei G, Yu W, et al. Relieving cellular energy stress in aging, neurodegenerative, and metabolic diseases, SIRT1 as a therapeutic and promising node. Fronteir in Aging Neuroscience 2021;13:738686.
2. Farkas E, Luiten PG, Bari F. Permanent, bilateral common carotid artery occlusion in the rat: a model for chronic cerebral hypoperfusion-related neurodegenerative diseases. Brain Research Reviews 2007;54(1):162-180.
3. Ciacciarelli A, Sette G, Giubilei F, Orzi F. Chronic cerebral hypoperfusion: An undefined, relevant entity. Journal of Clinical Neuroscience 2020;73:8-12.
4. Hurtado O, Hernández-Jiménez M, Zarruk JG, Cuartero MI, Ballesteros I, Camarero G, et al. Citicoline (CDP-choline) increases S irtuin1 expression concomitant to neuroprotection in experimental stroke. Joural of Neurochemistry 2013;126(6):819-826.
5. Que D-LS, Jamora RDG. Citicoline as adjuvant therapy in parkinson's disease: A systematic review. Clinical Therapeutics 2021;43(1):e19-e31.
6. Deepa S, Swamy BK, Pai KV. Electrochemical sensing performance of citicoline sodium modified carbon paste electrode for determination of dopamine and serotonin. Matherials Science for Energy Technologies 2020;3:584-592.
7. Arcadi FA, Corallo F, Torrisi M, Scarfì C, Lo Buono V, Formica C, et al. Role of citicoline and choline in the treatment of post-stroke depression: an exploratory study. Journal of International Medical Research 2021;49(11):03000605211055036.
8. Hurtado O, Moro MA, Cárdenas A, Sánchez V, Fernández-Tomé P, Leza JC, et al. Neuroprotection afforded by prior citicoline administration in experimental brain ischemia: effects on glutamate transport. Neurobiology of Disease 2005;18(2):336-345.
9. Fioravanti M, Buckley AE. Citicoline (Cognizin) in the treatment of cognitive impairment. Clinical Interventions in Aging 2006;1(3):247-251.
10. Gareri P, Castagna A, Cotroneo AM, Putignano S, De Sarro G, Bruni AC. The role of citicoline in cognitive impairment: pharmacological characteristics, possible advantages, and doubts for an old drug with new perspectives. Clinical Interventions in Aging 2015:1421-1429.
11. Grieb P. Neuroprotective properties of citicoline: facts, doubts and unresolved issues. CNS Drugs 2014;28:185-193.
12. Secades JJ. Role of citicoline in the management of traumatic brain injury. Pharmaceuticals 2021;14(5):410.
13. Kiss T, Balasubramanian P, Valcarcel-Ares MN, Tarantini S, Yabluchanskiy A, Csipo T, et al. Nicotinamide mononucleotide (NMN) treatment attenuates oxidative stress and rescues angiogenic capacity in aged cerebromicrovascular endothelial cells: a potential mechanism for the prevention of vascular cognitive impairment. Geroscience 2019;41:619-630.
14. Fulop GA, Tarantini S, Yabluchanskiy A, Molnar A, Prodan CI, Kiss T, et al. Role of age-related alterations of the cerebral venous circulation in the pathogenesis of vascular cognitive impairment. American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology 2019;316(5):H1124-H40.
15. Jasielski P, Piędel F, Piwek M, Rocka A, Petit V, Rejdak K. Application of citicoline in neurological disorders: a systematic review. Nutrients 2020;12(10):3113.
16. Nejati S, Khakpai F, Zarrindast M-R. Synergistic effect between citalopram and citicoline on anxiolytic effect in non-sensitized and morphine-sensitized mice: an isobologram analysis. Brain Research 2020;1734:146701.
17. Sokolova I, Tazina S, Zakharova O. Neuroprotective therapy with citicoline and piracetam at acute cerebrovascular disease: Clinical and psychosomatic effects. Fabad Journal of Pharmaceutical Sciences 2021;46(3):299-310.
18. Mastropasqua L, Agnifili L, Ferrante C, Sacchi M, Figus M, Rossi GCM, et al. Citicoline/coenzyme

Q10/vitamin B3 fixed combination exerts synergistic protective effects on neuronal cells exposed to oxidative stress. Nutrients 2022;14(14):2963.
19. Gandolfi S, Marchini G, Caporossi A, Scuderi G, Tomasso L, Brunoro A. Cytidine 5′-diphosphocholine (citicoline): evidence for a neuroprotective role in glaucoma. Nutrients 2020;12(3):793.
20. Khojasteh F, Nahavandi A, Mehrpouya S, Homberg JR, Mirzamohammadi S, Raufi S, et al. Cognitive impairment induced by permanent bilateral common carotid occlusion exacerbates depression-related behavioral, biochemical, immunological and neuronal markers. Brain Research 2015;1596:58-68.
21. Aminzadeh A, Salarinejad A. Citicoline protects against lead-induced oxidative injury in neuronal PC12 cells. Biochemistry and Cell Biology 2019;97(6):715-21.